

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

308

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph DOUBOSSARSKY

Docteur en Médecine de la Faculté de Berlin (Allemagne)

Docteur en Médecine de la Faculté de Charkoff (Russie)

Docteur en Médecine de la Faculté de Belgrade (Yougoslavie)

Né le 3 Février 1880 à KISINEUFF (Russie)

Contribution à l'étude
du TRAITEMENT de la BLENNORRAGIE

Président : Monsieur LEGUEU, professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1932

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Joseph DOUBOSSARSKY

Docteur en Médecine de la Faculté de Berlin (Allemagne)

Docteur en Médecine de la Faculté de Charkoff (Russie)

Docteur en Médecine de la Faculté de Belgrade (Yougoslavie)

Né le 3 Février 1880 à KISINEUFF (Russie)

Contribution à l'étude
du TRAITEMENT de la BLENNORRAGIE

Président : Monsieur LEGUEU, professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

—
1932

Doyen

BALTHAZARD.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et Histoire naturelle médicale
Pathologie et Thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Professeur sans chaire

ROUVIERE.
GREGOIRE,
BINET.
STROHL.
DESGREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
BAUDOIN.
CLERC.
LENORMANT.
ROUSSY.
CHAMPY
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-
LAVASTINE
FIESSINGER.
Maur. VILLARET.
CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
Marcel LABBE.
LEREBOULLET.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
CUNEO.
LEJARS.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
Léon BERNARD.
SERGENT.
MAUCLAIRE.
MULON.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychia-
trie.
AUBERTIN .. Pathologie médicale.
BENARD Henri Pathologie médicale.
BROCC Pathologie chirurgicale.
BRULE Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CADENAT Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHAILLEY-
BERT. Physiologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT .. Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL ..	Bactériologie.
GATELLIER ..	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
MAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE ..	Anatomie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri	Hygiène.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.

MM.	
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING ...	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphi- ligraphie.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale.
(Pasteur) ..	
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
REITTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU
Professeur de Clinique Urologique
Chirurgien des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir accepter la présidence
de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE

Introduction

Depuis que la blennorragie a été isolée de la masse confuse des maladies vénériennes, elle n'a jamais cessé de susciter le plus vif intérêt. La découverte de son agent pathogène le gonocoque, par Neisser, en 1876, lui a donné une autonomie qui, à aucun moment, ne lui a été discutée. Des travaux cliniques précis ont montré ses localisations, ses aspects cliniques. On connaît actuellement son énorme fréquence. Il n'existe pas de chiffre précis, mais Sicard de Plauzoles estime que 95 % des hommes et 99 % des femmes, ayant eu des rapports sexuels, ont été à un moment donné, porteurs de gonocoques. Ces chiffres nous paraissent un peu excessifs, mais ils ne sont cependant pas très loin de la vérité.

A cause de ses localisations et à cause de l'atteinte élective des individus à l'âge de la procréation, la blennorragie constitue un péril grave pour l'humanité.

Alors que tout l'effort des hygiénistes est concentré actuellement sur la lutte antivénérienne et antituberculeuse, en vue d'un relèvement de la natalité et un abaissement de la mortalité, on semble complètement se désintéresser du péril gonococcique. Depuis longtemps on insiste sur la blennorragie « comme facteur de dépopulation, par les ovariectomies qu'elle nécessite, et on ne peut s'expliquer la quiétude des hygiénistes à son égard, que par l'absence, jusqu'à ces dernières années, d'une modalité de thérapeutique antigonococcique compatible avec un traitement ambulatoire et susceptible d'être aisément applicable à une collectivité ». Il n'y a pas que les ovariectomies qui constituent une conséquence de la blennorragie fâcheuse pour la natalité, mais aussi les stérilités masculines et féminines qui sont souvent dues à l'atteinte gonococcique des voies génitales de l'un ou de l'autre sexe.

Il est à peine besoin de rappeler combien la blennorragie détermine d'infirmités par arthrite, par complications oculaires, etc... Il s'agit donc d'un péril qui compromet la race dans son germe et également dans ses capacités déjà acquises. Sans vouloir mettre le péril gonococcique sur le même plan que la syphilis, la tuberculose et le cancer, il mérite plus d'attention qu'on ne lui en accorde actuellement.

La cause de ce désintéressement relatif est, en effet, l'absence de thérapeutique réellement efficace. Cependant, cette raison devrait encore plus décourager les hygiénistes de la lutte anticancéreuse et antituberculeuse. Nous sommes beaucoup moins optimistes que n'est Jausion et d'une façon générale les partisans de la thérapeutique chimique de la gonococcie. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement véritablement efficace de l'infection gonococcique; il n'y a pas de procédé thérapeutique comparable à ceux que nous possédons contre la syphilis.

L'infection gonococcique offre des particularités nombreuses pour ce qui concerne sa nature biologique et les réactions que l'organisme lui oppose. Avant d'aborder le problème du traitement, nous étudierons les deux aspects de la blennorragie : ses particularités en tant qu'infection générale et ses aspects locaux. C'est sur ces bases théoriques que nous étudierons ensuite les divers procédés thérapeutiques généraux et locaux. Notre but ne peut être de donner une liste complète des méthodes diverses qui ont été proposées; nous passerons en revue seulement celles qui sont actuellement employées d'une façon courante.

En envisageant la double nature de la blennorragie — infection générale et foyer uro-génital — que l'idée d'une double méthode de traitement — général et local — nous semble pleinement justifiée.

Nul doute que la plus modeste des blennorragies ne

fût, à un moment donné de son évolution, une infection générale : les réactions sérologiques en font foi. Il n'est pas douteux non plus qu'en pratique, dans la majorité des cas, le gonocoque se cantonne au carrefour génito-urinaire et constitue là un foyer d'infection à partir duquel surviennent les complications. Quoi de plus rationnel que de s'attaquer simultanément à ces deux aspects de la blennorrhagie. Plusieurs faits d'ordre pratique, développés tout au long de ce travail, appuient encore cette façon de voir.

*
**

La blennorrhagie étant une maladie sociale, les procédés thérapeutiques, pour pouvoir être largement utilisés, doivent pouvoir être appliqués sur une grande échelle. Il ne suffit donc pas de trouver un procédé efficace, il faut encore qu'il soit facile à manier, qu'il ne soit pas coûteux et qu'il n'immobilise pas les malades d'une façon prolongée.

Nous ne pensons pas qu'un tel procédé existe à l'heure actuelle. Notre modeste contribution tend à montrer simplement qu'en unissant deux procédés relativement efficace, mais dont l'insuffisance est notoire dans un grand nombre de cas, il est possible peut-être d'améliorer le rendement.

CHAPITRE PREMIER

La blennorragie, infection générale

Une des notions les moins précises actuellement en médecine est celle de la généralisation d'une infection. Malgré le nombre considérable de travaux et les discussions sur ce sujet, nous ne savons pas encore ce que nous devons entendre exactement sous les noms de septicémie, de bactériémie, etc... et nous ne savons pas ce que signifie la présence des microbes pathogènes dans le sang.

Il semble probable que dans toute infection, si bénigne qu'elle soit, il y a, à un moment donné, présence du virus dans la circulation générale. Les localisations métastatiques, les disséminations se produisent grâce à cette bactériémie passagère.

Pour ce qui concerne le gonocoque, il n'a jamais pu être mis en évidence dans le sang, en dehors de quelques cas de septicémie gonococcique (Faure-Beaulieu). Il paraît néanmoins solidement établi que la moindre uréthrite constitue une infection générale.

Les cliniciens du siècle dernier, Morel, Vulpian, Peter, etc., en étudiant les localisations métastatiques de la blennorrhagie, pensèrent qu'il s'agissait bien d'une maladie générale qui se localise à distance à partir d'un foyer initial.

Nous considérons dans ce travail uniquement la blennorrhagie, c'est-à-dire la gonococcie banale se cantonnant aux voies urinaires inférieures et au carrefour génito-urinaire. Même en ne considérant que ce cas, il existe un certain nombre d'arguments en faveur de la blennorrhagie infection générale. Parmi ces arguments, le plus important est la présence, dans les humeurs de l'organisme, d'anticorps spécifiques. « Limitée aux cavités annexes uro-génitales, l'infection neisserienne pourrait être tenue pour une maladie locale. Cependant, quelque local que soit son développement, il n'entraîne pas moins, huit à dix jours après le début, l'apparition dans le sang d'anticorps ou mieux *d'une sensibilisatrice gonococcique* » (Jausion).

Jausion et ses collaborateurs ont, en effet, insisté dans une série de publications sur la valeur de la réaction de fixation dans l'infection gonococcique. L'application de la réaction de Bordet à la gonococcie date de la même époque que son emploi pour le diagnostic de la syphilis. C'est Muller et Oppenheim qui l'appliquèrent pour la première fois, en 1906. Depuis cette époque, de nombreuses tentatives d'appli-

cation furent faites par divers auteurs, mais nous ne possédons une technique pratique de son utilisation que depuis 1921. A ce moment-là, Rubinstein et Gauran, dans leur thèse, ont précisé une technique pratique de la gono-réaction et ont indiqué un antigène à spécificité assurée. Ultérieurement, Jausion et Diot; Jausion, Meersseman et Pecker, etc. ont perfectionné la méthode. Leur perfectionnement consiste en l'utilisation d'un antigène alcool-potassique et en une adjonction à la technique classique de Wassermann d'un procédé permettant le dosage de l'antigène dans le sérum. Il existe ainsi une véritable méthode gonométrique permettant de suivre les effets du traitement.

Nous ne pouvons insister ici sur la technique de la réaction, sur sa spécificité et sur sa sensibilité. Cela nous ferait sortir des cadres de notre travail dont le but est la mise au point d'un procédé thérapeutique. Nous avons mentionné la gonoréaction, seulement, pour apporter un argument en faveur d'une conception générale de la blennorragie.

*
**

La blennorragie est une maladie chronique qui ne présente généralement pas une tendance spontanée à la guérison. Lorsque nous disons que la blennorragie ne guérit pas spontanément, nous entendons par là

l'absence d'une guérison biologique comportant la disparition du microbe de l'organisme qui en fut atteint. Dans un grand nombre de cas, la blennorrhagie guérit cliniquement : l'écoulement cesse et il n'existe aucune sensation anormale au niveau de l'urèthre. Bien souvent cependant, ces blennorrhagies que l'on croyait guéries donnent des récidives très tardives sous forme d'une complication : arthrite, orchite, etc. Il y a toute raison de croire dès lors, que la guérison de cette blennorrhagie ne fut qu'apparente.

L'évolution des procédés de diagnostic permet actuellement la recherche d'un test plus fidèle que ne peut fournir la clinique, sous forme de signes objectifs, comme l'écoulement ou de signe subjectif comme la douleur. Parmi ces procédés, notons la recherche du gonocoque dans le mucus uréthral et surtout par la spermoculture et aussi la gonoréaction.

Nous ne pouvons insister ici sur les mérites respectifs de ces méthodes, notons seulement la valeur plus générale de la gono-réaction, aussi applicable à la gonococcie masculine qu'à la gonococcie de la femme.

La blennorrhagie guérit donc très souvent en apparence, mais très rarement d'une façon complète. Ceci nous amène à considérer les réactions de l'organisme au cours de l'infection gonococcique.

On dit d'une façon schématique qu'il existe deux catégories de maladies infectieuses : celles qui confèrent l'immunité et celles qui n'en confèrent pas. Incontestablement la gonococcie appartient à cette seconde catégorie. Une première atteinte par le gonocoque ne semble nullement modifier la résistance de l'organisme au cours des atteintes ultérieures. On peut attraper autant de blennorragies que l'on veut.

Il est certain que la distinction entre maladies immunisantes et non immunisantes n'épuise pas tous les cas qu'on peut rencontrer. Ainsi, il y a lieu de tenir compte de la notion d'allergie. Il semble bien que le gonocoque détermine, dans l'organisme qui l'héberge une réaction allergique, c'est-à-dire une sensibilisation pour les atteintes ultérieures. Pour certains, cette allergie ne serait pas seulement spécifique pour le gonocoque, mais serait également valable pour d'autres infections. L'auteur pense ainsi que la tuberculose est plus grave chez les individus infectés par le gonocoque que chez des sujets qui en sont exempts.

Le caractère non immunisant et allergisant de la gonococcie permet de subsister des doutes sur l'efficacité d'un traitement biologique comme ceux qui ont été tentés jusqu'ici. Le principe de ces méthodes, comme nous le verrons, est la création d'une immunité contre la maladie. Or, il faudrait d'abord savoir si cela est possible contre la gonococcie. Il ne semble

pas, d'ailleurs, que les méthodes biologiques agissent par ce procédé lorsqu'elles agissent.

La chimiothérapie, elle, est indépendante de ces considérations sur les rapports entre l'organisme et l'agent pathogène. Dans les cas douteux, comme celui de la gonococcie, il est donc peut-être préférable de s'adresser à elle.

*
**

Ce qu'il importe de savoir c'est que la blennorragie est une maladie infectieuse générale nécessitant un traitement général. Il est évident — et nous y reviendrons dans un instant — que la porte d'entrée de l'infection est localisée et que le microbe pullule avec plus ou moins de virulence au niveau d'un foyer local, mais il semble bien que ce foyer donne naissance à des décharges dans la circulation générale et il est probable que ce sont ces décharges qui sont à l'origine de la plupart des complications.

Le traitement général aurait ainsi comme but de prévenir les complications en empêchant l'essaimage et s'attaquerait également aux foyers de l'infection.

CHAPITRE II

Les foyers infectieux de la blennorragie

Nous avons montré la façon dont il fallait concevoir la notion d'une blennorragie, infection générale. Cette notion que nous croyons solidement établie est cependant loin d'être admise par tous les auteurs. En 1927, Perrin, en étudiant les modalités de l'infection gonococcique, déclara que « l'urétrite est la règle, la septicémie est une exception ».

Nous sommes tout à fait de cet avis et lorsque nous qualifions la blennorragie d'infection générale nous ne pensons nullement qu'elle réalise à chaque fois une septicémie. La blennorragie est avant tout une infection locale du carrefour génito-urinaire, mais qui retentit toujours sur la totalité de l'organisme. C'est l'opinion de Jausion et de ses collaborateurs, c'est celle également d'Epstein. P. Barbellion pense que la blennorragie est le plus souvent une maladie locale, mais qui donne lieu à des essaimages périodiques. Cette opinion semble être partagée par Cathelin et Grandjean.

Il nous semble que la discussion sur le caractère local ou général de l'infection gonococcique, malgré son intérêt théorique et pratique indiscutable, est assez oiseuse et ne se joue que sur une question de mots. La blennorragie est à la fois locale et générale. Les microbes, après avoir pénétré par l'urèthre chez l'homme et par le vagin chez la femme, semblent être cantonnés aux voies génito-urinaires inférieures. Pour étudier ensuite le comportement de l'infection, il est nécessaire de sérier les cas.

a) Dans une première catégorie de cas, l'infection ne dépasse pas l'urèthre antérieure ou le vagin. Il semble que malgré la localisation stricte de l'infection et malgré sa durée relativement courte il y a retentissement sur l'organisme et la réaction de Rubinstein donne des résultats positifs. Ces cas constituent l'exception.

b) Dans l'autre extrême, la blennorragie se propage localement par la voie génitale donnant prostatite, vésiculite, déférentite, orchio-épididymite chez l'homme, métrite et salpingite chez la femme. Elle peut également se propager par la voie sanguine et donner naissance aux innombrables complications générales qui ont été décrites, dont les plus importantes sont les arthrites et les complications oculaires.

c) Enfin, dans le cas moyen, de beaucoup le plus fréquent, la blennorragie va constituer un foyer infectieux chronique au niveau du carrefour génito-

urinaire. Outre les manifestations locales que détermine ce foyer et sur lesquelles nous n'insistons pas, elle constitue là une sorte de *réservoir de virus*. Dans toute maladie infectieuse chronique, il y a un réservoir de virus qui alimente en quelque sorte l'infection. Il y a, dans le cas de la blennorrhagie, un phénomène analogue à ce que les Américains appellent la focal-infection.

On discute encore sur la localisation précise de ce réservoir du gonocoque. Selon les notions classiques en France, c'est la prostate qui, comme une éponge, s'imbibe et héberge le gonocoque pendant très longtemps. Pour les Américains, c'est la vésicule séminale qui est le foyer principal de l'infection. Il importe encore d'insister sur le rôle prépondérant des glandes de la muqueuse uréthrale et sur les glandes annexes de Cowper sur lesquelles on a plus facilement prise que sur la prostate et sur la vésicule séminale.

Chez la femme, ce sont d'une part les glandes de la muqueuse cervicale, d'autre part les trompes qui peuvent jouer le rôle de réservoir de virus.

**

L'intérêt thérapeutique de ces notions est considérable. Malgré les considérations théoriques qui veulent qu'un traitement général puisse agir aussi bien

sur le foyer localisé que sur l'organisme entier, il semble bien qu'une intervention locale directe est indispensable pour drainer un foyer microbien.

La blennorragie semble avoir deux aspects bien distincts: un aspect d'infection général exigeant un traitement général et un aspect de foyer local indiquant formellement une intervention directe à son niveau.

Cet aspect double de la blennorragie explique bien l'échec fréquent de l'utilisation exclusive des procédés locaux ou des procédés généraux. La connaissance de la localisation précise du foyer infectieux nous guidera pour déterminer le procédé de traitement local qui convient à chaque cas.

Un foyer local alimente l'infection générale, combattre cette dernière sans tâcher de supprimer le foyer original est absurde. Lorsqu'on veut empêcher un bateau de couler, il faut réparer l'avarie de sa coque en même temps que de vider l'eau qui a déjà pénétré.

CHAPITRE III

Traitement général de la blennorrhagie

Il est assez difficile de délimiter le domaine des méthodes générales et des méthodes locales du traitement des blennorrhagies. Tel procédé, comme la vaccinothérapie, a été d'abord conçue, comme un traitement général, puis on a tenté de l'appliquer localement. Tel autre procédé, par contre, comme certaines substances chimiques, a été d'abord employé localement pour être administré par la suite par la voie buccale ou parentérale. Nous entendons par traitement général tout procédé qui n'agit pas directement sur le foyer infectieux, quel que soit le principe.

Parmi les procédés généraux, on distingue des méthodes biologiques spécifiques (sérum, vaccin), des méthodes biologiques non spécifiques (protéinothérapie, etc.) et des méthodes chimio-thérapiques. Nous insisterons surtout sur ces dernières méthodes.

a) TRAITEMENT BIOLOGIQUE SPÉCIFIQUE

Pour ce qui concerne le sérum antigonococcique, il semble bien que son action est nulle dans la blennorragie proprement dite. Les questions résultats enregistrés concernent des complications générales : arthrites, septicémies, etc.

Le principe même de la sérothérapie serait très discutable; il n'est nullement certain que les animaux qui doivent fournir le sérum sont immunisés. L'action favorable, enregistrée dans quelques cas, peut être aussi bien due à une action de protéinothérapie non spécifique qu'à la prétendue immunisation passive. Nous reviendrons encore sur la sérothérapie à propos des procédés de traitement local.

Malgré les résultats meilleurs que présente la *vaccinothérapie*, on est encore loin d'en avoir trouvé la formule véritablement efficace. Ce ne sont pourtant pas les préparations qui manquent. Leur nombre est considérable et notre but ici n'est nullement de les étudier toutes.

Se sont les *stock-vaccins* qui sont le plus généralement utilisés. Dans une première catégorie de préparations, ils sont à base de microbes atténués ou tués. Le premier vaccin antigonococcique de cette catégorie fut préparé par Wright avec des gonocoques chauffés à 60°, pendant une heure. Le vaccin fabriqué par

l'Institut Pasteur est fabriqué selon le même principe.

D'autres vaccins contiennent des microbes tués par des procédés chimiques : iode Ranque et Senez), formol (Costa), etc. Loeser a même préconisé la vaccination par injection sous-cutanée de cultures de gonocoques vivants qui semblent être bien supportées.

Une dernière catégorie de vaccin, la plus usitée actuellement, est le *virus-vaccin* qui consiste en l'administration d'une culture filtrée, contenant les produits de lyse du gonocoque. Ce procédé est employé surtout pour le traitement local par A. Bass et par Jausion et Diot.

Les *vaccins-associés* contiennent, en dehors du gonocoque, des microbes d'infection secondaire dont l'action dans l'entretien de la blennorrhagie est incontestable. Nous citerons les vaccins de Nicolle et Blai-zot, de Bruschettni et de Jaubert et Goy.

Les *auto-vaccins*, préparés à partir d'une spermo-culture, auraient l'avantage théorique d'immuniser contre la race de gonocoque en question et contre les microbes d'infection secondaire associés.

Les résultats de tous ces vaccins, administrés par la voie sous-cutanée ou par la voie bucale, comme l'entéro-vaccin de Lumière, sont très peu probants. Aussi, leur emploi dans la blennorrhagie proprement dite est-il des plus restreints.

b) TRAITEMENT BIOLOGIQUE NON SPÉCIFIQUE

On s'est vite aperçu que l'action thérapeutique des sérums et des vaccins n'était nullement due à leur spécificité microbienne, mais probablement à une action colloïdale non spécifique. C'est ainsi qu'on a utilisé le sérum antiméningococcique (Pissavy et Chauvet), le sérum antidiphtérique (Pasteau), etc...

Il semble bien qu'en fait de vaccinothérapie, le propidon et le vaccin antityphoïdique donnent d'aussi bons résultats que les vaccins spécifiques.

Il en semble être de même pour le myco-vaccin, de Jausion et Esquier, basé sur la parenté antigénique probable du gonocoque et de la levure de bière. Dans 17 cas employés, le succès fut total à la suite de l'injection sous-cutanée de ce vaccin. Il semble y avoir là une voie à perfectionner.

En dehors des vaccins, on obtient quelques résultats avec la peptone, du lait stérilisé, des métaux colloïdaux, auto-hémo et l'auto-sérothérapie.

Il semble bien que toutes les méthodes biologiques agissent plus par leur pouvoir de choc que par leur spécificité. C'est l'avis de Paillard et également celui de Jausion, Lenègre et Pecker.

Ces derniers auteurs pensent que la « spécificité vaccinale n'est pas de rigueur, mais il ne faut pourtant pas nier son utilité d'ordre infinitésimal ».

Il faut faire remarquer encore un fait. L'efficacité d'une vaccinothérapie augmente avec l'ancienneté de la blennorrhagie. Sans aucun effet dans l'urétrite aiguë, les vaccins ont des effets remarquables dans les cas chroniques et compliqués.

c) LES MÉTHODES CHIMIOTHÉRAPIQUES

D'après ce que nous avons dit sur l'état de l'immunité dans la blennorrhagie ou plus exactement sur l'absence de cet état, c'est la chimiothérapie qui, *a priori*, doit donner les meilleurs résultats. Une chimiothérapie doit remplir un certain nombre de conditions pour être utilisable. Ces conditions sont les suivantes :

- 1° Action microbicide élevée *in vitro* et *in vivo*;
- 2° Action microbicide aussi élective que possible, avec ménagement des tissus de l'organisme ;
- 3° Absence de toxicité, notamment pas d'irritation rénale au moment de l'élimination.

Somme toute, les conditions essentielles sont l'action toxique pour le microbe et l'absence de cette action pour l'organisme. D'autres conditions plus accessoires sont également exigées : possibilité de la voie intraveineuse, donc l'absence de causticité et de choc; imprégnation prolongée de la totalité de l'organisme et enfin, dans le cas spécial de la blennorrhagie, élimination par les foyers de l'infection.

En dehors des balsamiques, employés par la voie buccale depuis très longtemps et sur lesquels nous n'insistons pas, le premier procédé véritablement chimiothérapique fut l'administration de novarsénobenzol que proposèrent Duhot, en 1912, puis Janet et Lévy-Bing, en 1913. Ces auteurs ont remarqué la guérison rapide de la blennorrhagie chez les syphilitiques traités par le novarsénobenzol. Malgré ces faits, l'application systématique de l'arsenic sur le traitement de la blennorrhagie ne donna guère de résultats appréciables.

L'uroformine, employée pour la première fois par Aubertin, puis injectée par la voie veineuse par Jausion. D'après Howard S. Jeef, cette substance est plus nuisible qu'utile au cours du traitement de la blennorrhagie aiguë.

Les tentatives de beaucoup les plus intéressantes sont celles qui concernent l'utilisation des *matières colorantes*. C'est ainsi qu'on avait essayé le violet de gentiane, le bleu de méthylène, les dérivés du triphényl-méthane, la phénol-sulfone-phtaléine, le tétrachlorophtaléine, le mercurochrome et son homologue iodé le curiosane et enfin les dérivés de l'acridine. Nous n'insisterons guère que sur ces derniers, les autres étant pour la plupart abandonnés. Notons cependant la tentative de Cano de combiner la sérothérapie avec l'utilisation du triphénylméthane, sous le nom de méthyl-phénoI-sérum. Pour ce qui concerne

le mercurochrome, Young signale les résultats qu'il a obtenus : sur 26 cas traités par l'injection intraveineuse de 20 cc. d'une solution à 1 % de mercurochrome, il y a eu 12 guérisons en quatre injections et un cas aigu jugulé par une seule injection. Il semble cependant que le mercurochrome (sel sodique de la dibromoxy-mercure-fluorescéine) ne soit pas tout à fait inoffensif.

Les résultats les plus intéressants ont été, sans conteste, obtenus par les dérivés de l'*acridine*.

L'*acridine* est une matière colorante introduite en thérapeutique pour la première fois par Ehrlich.

Au point de vue chimique, c'est un corps voisin de l'*anthracène*.

Les produits couramment utilisés sont la gonacrine ou tryptaflavine et le chlorométhylate de diaminoacridine.

Le rivanol n'est guère utilisé que localement.

La gonacrine est une substance jaune soluble dans l'eau, possédant une forte action photo-sensibilisatrice.

C'est Bohland qui en a préconisé l'administration intraveineuse, jusque-là n'étant utilisé que comme antiseptique local. D'autre part, son action locale antigonococcique fut vantée par Davis et Harrel, en 1918. Ces auteurs constatèrent que l'action bactéricide *in vitro* de l'acriflavine était 800 fois plus élevée que celle du protargol. Son emploi local fut pratiqué

par Armstrong, par Harrison, par Prévost, etc. Son utilisation comme agent de chimiothérapie générale, fut tentée par Brueck, Lewin et Ahleswede, en 1922. La mise à profit systématique de cette méthode a été surtout faite par Jausion, Diot et Vourexakis, en 1925. Ces auteurs et d'autres collaborateurs de Jausion déclarent que l'acridinothérapie est le **traitement de** choix de la blennorragie qu'elle permet de remplacer tous les autres procédés usités jusqu'ici y compris les traitements locaux.

La technique de ces auteurs consiste en l'injection de 5 cc. de gonacrine en solution à 2 %, par la voie intraveineuse, tous les deux jours.

Dans une publication datant de 1925, les auteurs donnent les résultats suivants :

67 cas traités par l'acridine à l'exclusion de tout autre procédé, dont :

37 guérisons complètes;

15 améliorations très sensibles laissant espérer d'un jour à l'autre la guérison;

11 améliorations moins marquées ;

4 échecs réels.

D'autres auteurs sont bien moins optimistes et il nous semble bien qu'il faille tenir compte de leurs résultats.

Ainsi, Clara et Lebœuf pensent que l'acridinothérapie convient surtout aux cas chroniques, aux cas compliqués et à la blennorragie féminine. Dans les cas

aigus, ils n'ont enregistré que des échecs, mais il leur a semblé que le lavage était par la suite plus efficace.

De Berne-Lagarde a trouvé que l'efficacité de la gonacrine était surtout grande lorsque l'urèthre postérieure était atteinte. La gonacrine a semblé, en outre, prévenir les rechutes.

La statistique d'Adelmann, portant sur 38 cas, est nettement défavorable ; il y a eu 20 échecs complets, 8 succès minimes, 6 cas où l'on a été obligé d'abandonner le traitement à cause d'une intolérance et il n'y a eu que 4 guérisons. Tous ces cas ont été des blennorragies aiguës. Dans la blennorragie chronique, il n'y a eu qu'une sédation momentanée de la douleur et de l'écoulement. Les résultats ont été bien meilleurs dans les complications.

Les résultats obtenus par Barbellion sont sensiblement les mêmes. Sur 27 cas, il y a eu 3 guérisons complètes et 24 échecs.

Mareos-Dinner est encore plus pessimiste. Il a mis en œuvre l'acridinothérapie dans 30 cas répartis de la façon suivante : 19 blennorragies aiguës, 4 blennorragies suraiguës, enfin 7 cas de blennorragie chronique et compliquée. Dans aucun de ces cas, l'auteur n'a obtenu des résultats et a enregistré, au contraire, des aggravations et des accidents graves. Pour cet auteur, la trypaflavine est sans action sur le gonocoque, elle ne guérit la blennorragie à aucun stade de son

évolution, n'empêche pas les complications et le passage à la chronicité.

Bien au contraire, elle augmente l'acuité de l'affection. Son utilisation est, pour cet auteur, « un acte immoral et condamnable à tous égards ».

Nous n'insistons pas ici sur les résultats obtenus par Paradis, car cet auteur a employé à la fois le traitement général et le traitement local.

Les inconvénients de l'emploi de la gonacrine sont très diversement appréciés par les auteurs.

En dehors des incidents locaux dus au passage du produit dans les tissus périveineux, le choc semble être négligeable pour tous. L'acridine étant photosensibilisatrice, on enregistre des coups de soleil, mais qui peuvent être facilement évités par l'absorption de résorcine simultanément à l'injection de gonacrine. L'accident le plus grave est l'azotémie, rare, mais existant réellement comme le montrent les observations de Lemierre, de Levrat et Badinand, de Richet fils et Couder, etc.

*

**

En présence de tant de faits contradictoires, il est bien difficile de se faire une idée sur la valeur exacte de l'acridinothérapie dans la gonococcie. Il semble bien pourtant que la vérité, comme toujours, soit entre les opinions extrêmes. Il ne semble pas en effet

que la gonacrine soit le traitement définitif de la blennorragie et qu'elle doive remplacer tous les autres procédés, comme le pensent Jausion et ses collaborateurs. Il ne semble pas non plus qu'elle soit complètement dépourvue d'efficacité et qu'elle influence défavorablement l'évolution de la maladie.

La gonacrine reste un bon médicament contre la blennorragie, mais qui reste à perfectionner. On a essayé d'y adjoindre d'autres substances adjuvantes : bleu de méthylène, pyridine, uroformine (Jausion, Pecker et Lenègre), de la pilocarpine ou de l'adrénaline (Jausion et Pecker), le santalol, le salol et l'urotropine (Barbellion) et surtout un traitement local. Il nous semble que c'est surtout cette dernière voie qui soit à suivre et nous y reviendrons.

CHAPITRE IV

Le traitement local de la blennorragie

Nous insisterons peu sur les procédés de traitement local qui sont classiques en France et qui sont bien connus. Le but de ce traitement est de détruire le foyer de l'infection par une intervention directe à son niveau. Les procédés matériels mis en œuvre sont les suivants :

- a) Injection uréthrale à la seringue ;
- b) Lavage de l'urèthre et de la vessie, selon les procédés de Janet et
- c) Bougies uréthrales.

Les substances appliquées au traitement local sont avant tout les antiseptiques, accessoirement de sérums et des vaccins ou des produits radio-actifs.



Parmi les substances chimiques antiseptiques utilisées, nous n'insisterons que sur les sels d'argent, sur

le permanganate de potassium et sur les dérivés acridiniques.

On sait que les sels d'argent sont surtout utilisés comme moyens abortifs ou bien tout au début de la maladie. Cependant, en Amérique, on les emploie à toutes les phases sous forme colloïdale ou organique.

Le permanganate est l'antiseptique le plus couramment employé et il semble bien qu'il constitue le médicament de choix pour le traitement local, sous forme de grands lavages tels que les préconise Janet. « Malgré tous nos essais à côté du permanganate, dit Barbellion, nous sommes bien forcés de revenir au permanganate. Les grands lavages sont encore le traitement de choix pour le malade soigné par son médecin ».

Le gros inconvénient des lavages au permanganate est leur technique relativement délicate et longue. Ils sont bien souvent pratiqués par le malade lui-même, ce qui constitue certainement un préjudice considérable. Les lavages mal faits ne sont pas seulement inutiles, mais peuvent provoquer des complications.

Parmi les substances radio-actives, on utilise des bougies au thorium X.

Notons dans le même ordre d'idées la diathermie (Roucaïrol), l'ozonothermie (Marcel), le traitement de Monis par les vapeurs d'iode ou de formol (Dufke), etc., etc.

Nous avons vu que les dérivés acridiniques furent

d'abord employés comme antiseptiques locaux. Actuellement, on ne les utilise guère seuls en traitement local, mais associés à un traitement général. Notons dans cet ordre d'idées les intéressantes tentatives de Paradis qui associe le rivanol local, en grands lavages, à la gonacrine intraveineuse.

*
**

La sérothérapie locale semble donner des résultats bien meilleurs que lorsqu'elle est utilisée comme traitement général. Notons surtout le sérum gonacriné de Blaizot.

Les lysat-vaccins semblent également se prêter à une application locale et, après les essais infructueux de Le Fur, puis de Jausion et Esquier, il semble bien que Bass obtient actuellement d'excellents résultats.

*
**

Quel que soit le procédé utilisé, tout semble justifier le traitement local. Jusqu'à ce que nous possédions une arme chimiothérapique véritablement active, il est indispensable d'agir directement sur le foyer de l'infection.

Nous pensons que le traitement général et le traitement local se complètent heureusement et qu'il y a tout à gagner en les réunissant.

CHAPITRE V

Opportunité d'un traitement mixte

Nous avons vu les arguments pour chacune des deux grandes catégories de traitement local et général. A vrai dire, le domaine des deux n'est pas aussi nettement limité que l'on pourrait le penser. Il est évidemment vrai qu'un procédé local n'agit que sur le foyer contre lequel il est dirigé, mais, d'autre part, le traitement général a certainement une action locale. La gonacrine, par exemple, s'élimine principalement par le rein. Peu de temps après l'injection, les urines du malade se colorent en jaune ce qui indique nettement qu'elles sont chargées de gonacrine. L'urine désinfecte donc automatiquement les voies urinaires plusieurs fois par jour.

Cette réflexion pourrait bien être un argument contre un traitement mixte si l'on ne réfléchissait pas sur la dilution énorme que subit le médicament dans l'organisme et au niveau du rein. Il semble, en outre, que

le permanganate est plus actif que la gonacrine au point de vue local.

Théoriquement, nous concevons l'efficacité du traitement mixte de la façon suivante : le gonocoque, comme on le sait, se localise, peu de temps après le début de la maladie dans les couches profondes de la muqueuse uréthrale. Dans ce refuge, il est assez peu accessible aux traitements locaux. L'action de la thérapeutique anti-infectieuse générale consisterait à chasser, en quelque sorte, le microbe de ce repaire. L'extinction complète de la maladie ne peut, néanmoins, pas s'en suivre car le gonocoque peut rester indemne dans les couches superficielles de la muqueuse qui ne sont pas sous l'influence de la circulation générale. Il en est de même au niveau des épithéliums glandulaires et de l'épithélium de la vésicule séminale. On comprend donc qu'un traitement mixte attaquant le gonocoque du dedans et du dehors donne le maximum de chances de l'atteindre.



Ceci n'est bien entendu qu'une hypothèse et les arguments les plus importants, croyons-nous, sont les résultats pratiques.

Les premiers auteurs qui remarquèrent le bénéfice que l'on pourrait tirer de l'association de la gonacrine et des lavages, furent Clara et Lebœuf. Ces auteurs,

comme nous l'avons vu, obtinrent un grand nombre d'échecs par le traitement gonacriné seul. Ils ont néanmoins constaté que les malades qui ont été soumis à l'action de la gonacrine guérissaient facilement par les lavages. En effet, pour les cas chroniques ils associèrent les deux méthodes et les résultats furent tout à fait remarquables.

Alvarez publia les résultats qu'il obtint dans 100 cas de blennorrhagie traitées par la trypaflavine associée au lavage. Dans la grande majorité de ces cas, la guérison fut obtenue très rapidement.

Les plus probants, à cet égard, sont les observations de Paradis. Cet auteur associe la gonacrine intraveineuse à des lavages au rivanol. Sur les 25 cas ainsi traités, la guérison fut obtenue dans 18 cas et il y a eu 7 échecs. Selon cet auteur, douze injections de gonacrine suffisent pour imprégner l'organisme pendant longtemps car l'élimination du médicament est longue. Paradis a fait la contre-expérience et soigne un certain nombre de cas avec la gonacrine intraveineuse seule.

Les résultats sont tout de suite beaucoup moins bons. L'association de la chromacrine (gonacrine avec un mordant chromé) avec les lavages donne des résultats aussi satisfaisants.

Barbellion insiste également sur l'utilité d'adjoindre au traitement local un traitement général.



Notre prétention, en préconisant ce procédé mixte, n'est nullement d'avoir trouvé la méthode véritablement efficace du traitement de la blennorragie. Nous sommes encore bien loin de ce procédé idéal. Il nous semble évident que la nécessité d'une intervention locale enlève beaucoup de l'intérêt que présente la chimiothérapie. Seule une méthode facilement et rapidement applicable permettrait de lutter efficacement contre la blennorragie. Or, le procédé mixte que nous préconisons complique plutôt le traitement qu'il ne le simplifie.

On peut se permettre d'espérer qu'un jour nous disposerons d'une méthode chimique générale suffisamment active qui pourra rendre inutile les procédés locaux du traitement. En attendant, nous pensons que l'association des deux est indispensable dans la majorité des cas de blennorragies.

Conclusions

I. — Tout en étant une infection générale, la blennorragie possède des foyers microbiens, constituant des réservoirs de virus. Ces foyers siègent, chez l'homme, au niveau de la muqueuse uréthrale, de la prostate et des vésicules séminales, chez la femme au niveau de la muqueuse cervicale et parfois des trompes.

II. — A ce double aspect de la blennorragie doit correspondre une double directive thérapeutique :

Traitement local dirigé contre le foyer d'infection, traitement général destiné à empêcher la propagation sanguine. L'expérience montre que l'association des deux méthodes donnent des résultats supérieurs à ceux de chacune d'elles appliquées seuls.

III. — Parmi les procédés de thérapeutique générale, c'est la chimiothérapie qui autorise les plus grands espoirs. Le comportement biologique spécial du gonocoque interdit, *a priori*, toute tentative d'im-

munisation. L'agent chimiothérapique le plus actif, encore loin d'être au point, semble être l'acridine, utilisée sous forme de gonacrine.

IV. — Pour le traitement local, il nous semble que c'est le grand lavage au permanganate qui donne encore le meilleur résultat.

V. — Toutes ces conclusions sont valables seulement pour la blennorragie proprement dite, comprenant les localisations du gonocoque au niveau des voies urinaires et génitales inférieures. Dans ces cas là, le lavage supprime bien souvent le foyer originel et la chimiothérapie intraveineuse arrive à imprégner l'organisme entier contre l'agent pathogène en même temps qu'elle seconde l'effet local.

Vu :

LE DOYEN,
BALTHAZARD.

Vu :

LE PRÉSIDENT,
LEGUEU.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
CHARLETY.

Bibliographie

- ADELMANN. — La gonacrine dans le traitement de la blennorrhagie. *J. d'Urol.*, juin 1927.
- ALVAREZ. — *Revista esp. de chir. y Urol.*, nov. 1929.
- BARBELLION. — Etat actuel de la vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë. *Journal d'Urol.*, juillet 1929.
- Etat actuel de la chimiothérapie appliquée à l'urologie. *J. d'Urologie*, 1930, t. 29, p. 240.
- Essais thérapeutiques dans la blennorrhagie aiguë. *J. d'Urol.*, 1930, 30, 167.
- BASS. — Antivirusthérapie dans les infections à gonocoques. *Presse Méd.*, 12 nov. 1930.
- DE BERNE-LAGARDE. — Le traitement de l'urétrite gonococcique par les injections intraveineuses de gonacrine. *L'Hôp.*, 1927, N° 187 bis.
- CANO. — *Archives urologiques de la Clinique de Necker*, 1923, IV, I.
- CATHELIN et GRANDJEAN. — L'infection gonococcique et ses complications. Paris, 1929.
- CLARA et LEBŒUF. — L'injection intraveineuse d'acridine dans le traitement de la blennorrhagie. *Ann. Mal. vén.*, oct. 1926.
- DUFKE. — *Dermat. Zeitschr.*, 23 mars 1929.

- DUHOT. — Essai de chimiothérapie intraveineuse de la blennorrhagie par le néosalvarsan. *Revue Belge d'Urol. et de Derm.*, nov. 1912.
- EPSTEIN. — *J. d'Urol.*, 1930, XXIX, 255.
- HOWARD S. JEEF. — *The Journ. of the amer. med. assoc.*, 27 juillet 1930.
- JANET. — Diagnostic et traitement de la blennorrhagie.
- JANET et LÉVY-BING. — Traitement de la blennorrhagie et de ses complications par le néosalvarsan. *Gaz. Hôp.*, 20 fév. 1913.
- JAUSION. — Recherche sur la gonococcie, 1925-1931.
- JAUSION, PECKER et LENÈGRE. — *Bull. Soc. Derm et Syph.*, avril 1928.
- LÆSER. — *Soc. Obstétrique et de Gynéc.*, Paris, 4 mars 1929.
- MAREOS-DINNER. — La trypaflavine dans le traitement de la blennorrhagie. Buenos-Ayres, 1930.
- MINET. — Les vésiculites non tuberculeuses. *Congrès fr. d'Urologie*, 1929.
- PARADIS. — Traitement de la blennorrhagie par les sels d'acridine. *Thèse Montpellier*, 1929.
- PECKER. — La Pilocarpine adjuvant du chlorométhylate de diamino-acridine, pour la cure des blennorrhagiens. *Société de Biologie*, 22 janvier 1927.
- La Gonococcie Maladie générale. Sa sérologie, sa chimiothérapie. *Communication faite à la Société Médicale des Praticiens*, 17 janvier 1930, Paris.
- PERRIN. — *Journal d'Urol.*, 1927, XXIII, N° 6.
- ROUCAYROL. — La diathermie dans la lutte contre la blennorrhagie. *La Prophylaxie vénérienne*, sept. 1929.
- YOUNG. — *The Journal of Urology*, juin 1925.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
<i>Chapitre premier.</i> — La blennorragie, infection générale	13
<i>Chapitre II.</i> — Les foyers infectieux de la blen- norragie	19
<i>Chapitre III.</i> — Traitement général de la blen- norragie	23
<i>Chapitre IV.</i> — Le traitement local de la blennor- ragie	35
<i>Chapitre V.</i> — Opportunité d'un traitement mixte	39
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° **LYON** °° °° °° °°



